

SUR LES

Variations leucocytaires d'origine digestive

chez l'Enfant

359

ÉTUDE DE LA PHASE LEUCOPÉNIQUE

Travail du Laboratoire de la Chaire d'Hygiène et de Clinique
de la Première Enfance

(M. le Professeur MARFAN)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Paul SOLLIER



LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, BOULEVARD SAINT-MICHEL

PARIS

—
1922

300

359

Sur les
Variations leucocytaires
d'origine digestive
chez l'Enfant

ÉTUDE DE LA PHASE LEUCOPÉNIQUE

333

SUR LES

Variations leucocytaires d'origine digestive

chez l'Enfant

ÉTUDE DE LA PHASE LEUCOPÉNIQUE

Travail du Laboratoire de la Chaire d'Hygiène et de Clinique
de la Première Enfance

(M. le Professeur MARFAN)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Paul SOLLIER



LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, BOULEVARD SAINT-MICHEL

PARIS

—
1922

LE DOYEN : M. ROGER.

PROFESSEURS :

MM.

Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	RENON.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD.
	WIDAL.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	LEJARS.
	HARTMANN.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILÉAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.	MM.
ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	REITTERER
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBoullet	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GRÉGOIRE	LÉRI	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LÉVY-SOLAL	ROUVIERE
CHAMPY	GUILLAIN	MATHIEU	SCHWARTZ
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TANON
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TERRIEN
CLERC	LABBÉ (Henri)	MULON	TIFFENEAU
DEBRÉ	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZIG	VILLARET
DESMAREST	LARDENNOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUS LES MIENS

A MES MAITRES

A mon Maître,

Monsieur le Professeur MARFAN,

Professeur de Clinique à la Faculté de Médecine;

Membre de l'Académie de Médecine ;

Médecin de l'Hospice des Enfants-Assistés;

Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse*

INTRODUCTION

Le taux des leucocytes qui circulent dans les liquides de l'organisme subit, en dehors de toute cause pathologique, des variations fréquentes, plus ou moins considérables; la cause la plus importante que nous connaissons de ces variations est la digestion. La leucocytose digestive, mise en lumière pour la première fois par Virchow, est un des phénomènes les plus intéressants de la biologie; il pose de nombreux problèmes dont la solution pourrait éclairer des chapitres importants de la physiologie et de la pathologie. A quoi correspondent ces variations leucocytaires, par quel mécanisme sont-elles déterminées, par quelles substances alimentaires sont-elles produites, à quel moment exact de la digestion surviennent-elles? Ces questions n'ont pas encore toutes reçu de réponse satisfaisante, malgré le nombre important des recherches effectuées.

Certains auteurs se sont plus particulièrement attachés à l'étude des variations leucocytaires digestives chez l'enfant. Les recherches initiales sur ce sujet ont, il y a une quinzaine d'années, été entreprises par des auteurs allemands; leurs résultats, incomplets, souvent contradictoires, n'ont apporté à cette question aucune solution satisfaisante. Ce problème fut ensuite laissé en suspens pendant une longue période. C'est seulement en 1920 que MM. Dorlencourt et Banu reprirent l'étude de ce phénomène, et, dans plusieurs communications, contribuèrent à établir l'ensemble des connaissances que nous en avons actuellement. Par la suite, d'autres auteurs, en particulier MM. Caronia, Aurricchio, publièrent sur cette question d'importants travaux. Vers cette époque, M. Widal et ses élèves, par leurs intéressantes recherches sur l'hémoclasie digestive, donnèrent à l'étude des variations leucocytaires d'origine alimentaire un regain d'actualité et de nombreux ouvrages parurent dès ce moment sur la leucocytose digestive chez l'adulte et chez l'enfant.

L'étude de ce phénomène, surtout quant à sa nature et aux conditions qui le déterminent, présente quelque avantage à être effectuée chez l'enfant plutôt que chez l'adulte : l'enfant a un organisme plus neuf, ses réactions sont plus simples; de plus, chez le très jeune enfant, l'alimentation lactée exclusive facilite l'expérimentation et les conclusions et il semble que le mécanisme doive en être plus facilement déterminé.

C'est qu'en effet il semble que rien ne serait plus important, avant de s'attacher de façon particulière à étudier les variations que peut présenter le phénomène dans les divers états pathologiques ou les divers troubles fonctionnels, de connaître le mécanisme de son apparition et sa signification physiologique. Or, on peut dire qu'à cet égard nos connaissances n'ont rien de précis, que peu de travaux ont été effectués dans ce but particulier et que les théories auxquelles ils ont donné lieu sont souvent contradictoires et exemptes de certitude.

M. le docteur H. Dorlencourt nous a proposé de reprendre l'étude de la leucocytose digestive chez l'enfant de ce point de vue particulier et de tenter d'en dégager, autant que le pourront permettre les faits expérimentaux rapportés jusqu'à ce jour et ceux apportés par notre contribution personnelle, une vue d'ensemble susceptible de fournir une explication aussi satisfaisante que possible des phénomènes observés.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a témoigné et l'aide qu'il nous a donnée.

Nous tenons à exprimer à M. le professeur Marfan, dont nous avons pu, dans son service, pendant plusieurs années, profiter du précieux enseignement, et qui fut toujours pour nous un maître bienveillant, notre profonde gratitude et notre respectueux dévouement.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

C'est Virchow le premier qui observa la leucocytose digestive. Hofmeister, Pohl, ayant expérimenté sur des chiens, conclurent à la constance de l'hyperleucocytose digestive et l'attribuèrent à l'excitation des organes lymphatiques du tube digestif qui, en multipliant leurs éléments, les laissent ensuite passer dans le sang; ils donnèrent pour preuve de cette théorie que l'examen de la paroi intestinale et du tissu adénoïde de l'intestin, chez des sujets alimentés, montre une augmentation des leucocytes, contrairement à ce qu'on observe chez des sujets à jeun. M. Richet démontra que c'est surtout l'albumine qui détermine la réaction leucocytaire. Moro attribua ce phénomène à l'assimilation d'une albumine étrangère.

De l'importante bibliographie qui traite des variations leucocytaires d'origine alimentaire, nous ne retiendrons que les travaux des auteurs qui se sont intéressés particulièrement à la question qui nous occupe, c'est-à-dire la leucocytose digestive chez l'enfant, ou ceux qui traitent du mécanisme intime des variations leucocytaires.

« Konrad Gregor, Moro, les premiers, se sont intéressés à cette question; les résultats de leurs recherches sont imprécis, souvent inexacts. Peu de temps après eux, Japha a repris cette étude chez les nourrissons normaux et chez ceux atteints de troubles digestifs; ses conclusions, peu rigoureuses, comportent de graves lacunes. Moro avait avancé que l'enfant au sein ne présentait aucune réaction leucocytaire digestive. Finkelstein, dans un travail de contrôle, a montré que l'enfant au sein réagit comme l'enfant au biberon; peu de temps après, son élève Rosenstern, étudiant particulièrement la phrase d'hyperleucocytose, en a recherché les causes. Plus récemment, Wernstedt

a montré que, particulièrement chez le nourrisson, les variations leucocytaires sont grandement influencées par l'état d'agitation ou de calme du sujet au moment de l'examen sanguin et qu'il y a lieu de tenir compte de ce fait dans toute étude de ce genre. Enfin, dans le dernier travail, dû à Mitchell, cet auteur a constaté que l'ingestion de lait est toujours suivie de variations leucocytaires, mais, n'ayant point examiné les phénomènes sans doute d'assez près, il est parvenu à des conclusions encore vagues, où la succession normale des phrases diverses qui caractérisent la leucocytose digestive du nourrisson n'est ni décrite, ni envisagée. C'est ainsi que l'auteur a seulement remarqué qu'il existe fréquemment de l'hyperleucocytose, mais qu'elle peut manquer et que, dans la plupart des cas, on note de la leucopénie. »

Ces dernières années, la question de la leucocytose digestive chez l'enfant a fait l'objet de recherches importantes.

MM. Dorencourt, Banu et Paychère ont étudié les variations leucocytaires survenant immédiatement à la suite du repas, chez des nourrissons normaux, exclusivement nourris de lait, lait de femme ou lait de vache. Ce repas consiste en une ration de lait constituant la ration normale pour un enfant ayant l'âge et le poids du sujet considéré. Si, chez un tel sujet, on effectue, de quart d'heure en quart d'heure, après l'ingestion du biberon ou après la tétée, des numérations leucocytaires, et, qu'en même temps, on établisse la formule leucocytaire, on remarque toute une série de variations qui présentent un certain nombre de caractères particuliers. Ces variations débutent aussitôt après l'ingestion : dès la fin du repas, on constate une diminution du nombre des leucocytes par rapport au nombre trouvé à la numération faite avant le repas. Cette diminution s'accroît ensuite pour atteindre son maximum, le plus souvent entre 20 et 45 minutes après la fin de la tétée. Cette variation initiale constitue la phase leucopénique du phénomène de la leucocytose digestive. Dès que le nombre des leucocytes a atteint son chiffre le plus faible, on observe, sans transition, une phase de relèvement plus ou moins accusé; le taux leucocytaire est ramené au chiffre initial, ou même le dépasse sensiblement. A partir de ce moment, des variations plus ou moins nettement définies dans leur sens et dans leur intensité, s'obser-

vent, jusqu'à ce que, de façon assez brusque, le nombre des leucocytes subisse une augmentation souvent importante, pouvant atteindre le double du chiffre initial, et qui constitue la phase d'hyperleucocytose.

Ces auteurs ont résumé comme suit l'ensemble de ces variations :

- 1° Phase d'hypoleucocytose accusée, brusque, transitoire;
- 2° Phase de relèvement du nombre des leucocytes de faible intensité, transitoire;
- 3° Nouvelle phase de diminution, de faible intensité, prolongée;
- 4° Phase d'hyperleucocytose brusque, accusée, transitoire (leucocytose digestive vraie);
- 5° Phase de retour au taux normal préliminaire.

« Ce schéma, ajoutent-ils, n'a rien d'absolu; il représente la résultante moyenne le plus communément observée, car, en fait, on observe la plus grande variabilité. La réaction varie, non seulement d'un sujet à un autre, mais, chez le même sujet, d'un repas à un autre. Les variations portent sur le moment d'apparition des diverses phases, sur leur intensité, sur leur durée, mais, et ceci est important, les grandes lignes du phénomène restent identiques. En somme, très grande variabilité de modalité, mais fixité quant aux éléments essentiels. »

Rien n'est plus exact que cette extrême variabilité; nous avons eu l'occasion de la vérifier au cours de recherches personnelles, et les divers travaux parus à cet égard s'accordent à la signaler. Mais s'il y a variabilité quant aux caractères de ces différentes phases, il y a, par contre, constance absolue quant à leur existence.

Cette constance se remarque particulièrement dans l'apparition de la phase de leucopénie, comme il résulte des conclusions apportées par tous les auteurs qui ont étudié le phénomène ainsi que MM. Caronia, Auricchio, Lesné, Langle. Elle peut être d'importance très variable : le plus souvent elle n'est pas inférieure à 2.000 éléments, quelquefois moindre, d'autres fois beaucoup plus considérable, allant jusqu'à 5 à 6.000 éléments. Elle peut apparaître de façon plus ou moins précoce, atteindre son maximum plus ou moins tardivement.

La phase qui présente, après la leucopénie, la constance la plus grande dans sa forme et son apparition, est la phase d'hyperleucocytose; elle apparaît, pour les conditions où les auteurs se sont placés, c'est-à-dire après l'ingestion par le nourrisson d'un repas normal, le plus souvent tardivement, deux heures, quelquefois trois heures après l'ingestion du lait. On peut déterminer son apparition de façon précoce en donnant au sujet une quantité de lait très minime, insuffisante, ainsi que nous l'exposerons plus loin, pour déterminer l'apparition de la phase leucopénique.

Cette hyperleucocytose est souvent accusée, le taux initial du nombre des leucocytes pouvant, de son fait, être doublé; elle est, comme la leucopénie, transitoire, et, lorsque son maximum est atteint, elle décroît aussitôt.

Certains auteurs se sont proposé de rechercher quelles sont les substances susceptibles de déterminer ces variations leucocytaires. M. Richet, avons-nous vu, a démontré que les substances albuminoïdes possèdent, au plus haut point, cette propriété. M. Auricchio est arrivé à la même conclusion. Cet auteur a expérimenté l'action de diverses substances; il a constaté que la graisse, les sucres en ingestion et en injection, déterminent une légère leucopénie, suivie d'une hyperleucocytose peu importante; les sels n'ont aucune action.

Moro avait avancé que le nourrisson au sein ne présente pas de réaction leucocytaire digestive. MM. Dorlencourt et Banu ont montré que c'était là une erreur. Auricchio, d'ailleurs, conclut de même dans l'intéressant travail qu'il a consacré à la question de la leucocytose digestive chez l'enfant. La réaction est identique chez l'enfant au sein et chez l'enfant au biberon, et, quant à la phase de leucopénie, elle apparaît d'une manière constante dans les deux cas.

Tels étaient les résultats auxquels avaient abouti l'ensemble des recherches sur les variations leucocytaires d'origine alimentaire chez les enfants du premier âge lorsque parurent les résultats des recherches effectuées par M. Widal et ses élèves sur l'hémoclasie digestive. On sait que M. Widal, chez l'homme adulte sain, après un repas azoté normal, a trouvé constamment de l'hyperleucocytose; dans le cas d'insuffisance hépatique, les produits azotés de la digestion, incomplètement désin-

tégrés, qui passent normalement dans la veine porte, au lieu d'être arrêtés par le foie, comme cela se produirait chez les sujets sains, passeraient dans la circulation générale et provoqueraient une crise hémoclasique. Cette crise serait caractérisée par trois éléments principaux : leucopénie, chute de la pression artérielle et troubles de la coagulation du sang. L'élément le plus important serait la leucopénie et il suffirait de la constater pour conclure à la crise hémoclasique et à l'insuffisance du foie.

Ces importants travaux et les conclusions de tout premier ordre qu'ils comportent ont incité nombre d'auteurs à reprendre l'étude de la leucocytose digestive chez l'enfant, du point de vue très spécial de la recherche de l'hémoclasie digestive. C'est ainsi que MM. Lesné et Langle se sont proposé d'appliquer cette épreuve au cas particulier de l'enfant. Ce serait sortir du cadre étroit que nous nous sommes tracé que de suivre ces auteurs sur ce terrain. Nous ne retiendrons de leurs intéressantes recherches que les faits se rapportant directement aux phénomènes caractéristiques des variations leucocytaires digestives de l'enfant et susceptibles d'éclairer leur mécanisme.

MM. Lesné et Langle ont vérifié le fait, rapporté préalablement par MM. Dorlencourt et Banu, que la leucopénie digestive est la règle chez l'enfant au sein et chez l'enfant au biberon. Ils ont étudié avec minutie les différentes variations de la leucocytose digestive. Ils ont montré qu'elles sont influencées par les doses différentes du lait ingéré. Lorsque cette dose est très minime, 10 grammes, 20 grammes, quelquefois plus, la leucopénie peut faire défaut; il semble que la dose soit insuffisante pour la déterminer. Pour chaque sujet existe une dose limite, pour laquelle il n'y a pas de diminution leucocytaire et au-dessus de laquelle il y a diminution. Cette dose varie avec les enfants.

Ces auteurs ont remarqué que, chez le même nourrisson, il faut des doses plus élevées de lait de femme que de lait de vache pour déterminer l'apparition de la leucopénie. Ils ont de plus vérifié ce fait, déjà signalé antérieurement par Banu et Paychère, qu'il semblait que plus l'enfant était jeune, plus facilement la leucopénie apparaissait pour une dose minime de lait.

Ainsi, ces différents travaux nous montrent qu'il faut considérer la leucopénie digestive chez le nourrisson comme un phé-

nomène physiologique. Quel est le mécanisme qui le produit? Plusieurs auteurs se sont attachés à le découvrir. Pour les uns, cette diminution du nombre des leucocytes serait, en réalité, une fausse leucopénie, uniquement apparente dans le sang périphérique, les globules blancs étant dissimulés dans les organes profonds : ce sont les partisans de la théorie de la dissimulation leucocytaire.

Pour d'autres, il y aurait leucopénie vraie, les leucocytes étant détruits, soit directement par la substance ingérée, soit indirectement par formation dans l'organisme, sous l'influence de cette substance, de ferments destructeurs des globules blancs : ce sont les partisans de la théorie de la destruction leucocytaire.

Nous exposerons ces théories, et, après avoir formulé nos critiques, nous dirons laquelle nous paraît devoir être adoptée et nous nous efforcerons d'apporter en sa faveur une contribution personnelle.

CHAPITRE II

THÉORIES DE LA DESTRUCTION LEUCOCYTAIRE

Les partisans de ces théories admettent que la leucopénie, et, en particulier, la leucopénie digestive, serait due à la destruction des leucocytes.

Certains auteurs, comme Nolf, expliquent la diminution leucocytaire qui survient à la suite d'injections intraveineuses de diverses substances du groupe des propeptones, par une destruction directe des leucocytes par ces produits. Ce serait, dans le cas de la leucopénie digestive, la substance alimentaire elle-même qui, se répandant dans la circulation, détruirait les leucocytes. Pour adopter cette théorie, il faudrait admettre que ce corps ait une activité assez considérable pour détruire un si grand nombre de leucocytes, si rapidement et à la grande dilution où il se trouve dans le sang.

Cette conception est, à l'heure actuelle, le plus généralement abandonnée.

La théorie à laquelle se sont ralliés un grand nombre d'auteurs, est celle de la leucocytolyse, dans laquelle les globules blancs ne sont plus détruits directement par la substance ingérée, mais indirectement par des principes formés dans l'organisme sous l'influence des albumines.

Pour déterminer l'apparition de la leucopénie, les éléments blancs seraient rendus fragiles, puis détruits par des ferments spéciaux, les leucocytolysines, prenant naissance dans l'organisme, peut-être dans la rate, le foie fabriquant des antileucocytolysines, chargées de neutraliser les leucocytolysines, au moment où la leucopénie est remplacée par la leucocytose.

Cette théorie a été soutenue par Botkine, son élève Manoukhine, Kronulitzky, Mlle Condat. Ces auteurs donnent de l'existence des leucocytolysines et de la destruction leucocytaire qui en résulte, différentes preuves, directes et indirectes.

C'est ainsi que Rubinato, Brites, donnent, comme preuve indirecte, que l'excrétion urinaire de l'acide urique est augmentée lors de la diminution leucocytaire. Cette preuve nous paraît discutable, car l'augmentation de l'acide urique dans les urines ne signifie pas forcément destruction leucocytaire, toutes les nucléoalbumines étant susceptibles, aussi bien que les noyaux des globules blancs, de donner naissance à la formation d'acide urique dans l'organisme.

Botkine, Manoukhine, Mlle Condat ont donné deux sortes de preuves directes : la constatation, *in vitro*, du pouvoir leucolytique du sérum ou du plasma; la diminution, constatée *in vitro*, de la résistance leucocytaire.

La méthode de recherche du pouvoir leucolytique consiste à mélanger les sérums ou plasmas à étudier avec du sang normal, vecteur des leucocytes, après adjonction d'une substance anticoagulante à une dose qui n'entraîne pas de destruction; on fait une première numération immédiatement, puis une seconde au bout de 24 heures d'étuve. Le rapport de la différence de ces deux numérations au premier chiffre obtenu mesure le pouvoir leucolytique.

La fragilité leucocytaire est constatée et mesurée de la façon suivante : on mélange, dans une proportion déterminée, le sang à examiner avec un liquide isotonique; puis on fait une numération leucocytaire et on établit le pourcentage des formes altérées de leucocytes : ce pourcentage mesure la fragilité leucocytaire.

Naturellement, tout un luxe de précautions sont employées pour éviter l'altération des globules blancs au cours des diverses manipulations.

Par ces différentes techniques, on prouverait la théorie de la leucocytolyse.

Cette théorie nous semble passible de diverses critiques, de fait et de principe :

Malgré toutes les précautions prises, les expériences *in vitro* faites dans cet ordre d'idées, n'ont, à notre sens, qu'une valeur

discutable et ne prouvent pas que les faits se passent de la même façon *in vivo*. On connaît la sensibilité des leucocytes aux changements de milieu; les leucocytes qui quittent le milieu interne ne sont plus identiques à eux-mêmes; leur résistance change, ils sécrètent des ferments qu'ils ne sécrètent pas dans l'organisme, ainsi que le prouve leur action dans la coagulation du sang.

La leucopénie apparaissant immédiatement après l'ingestion des aliments, il est difficile de concevoir qu'en un temps si court, la substance alimentaire ayant passé dans la circulation et ayant excité les organes producteurs de leucocytolysines, celles-ci, après avoir été mises en circulation, aient pu détruire un si grand nombre de leucocytes.

D'autre part, il est difficile d'admettre une destruction cellulaire physiologique aussi intense : si la diminution du nombre des leucocytes est, par exemple, de 15.000 à 10.000, c'est-à-dire d'un tiers et de 5.000 éléments, et qu'elle se reproduise à l'occasion de tous les repas, c'est-à-dire chez le nourrisson, sept ou huit fois par 24 heures, le nombre de ces éléments détruits quotidiennement atteindrait un chiffre considérable.

Enfin, il faudrait admettre qu'à chaque digestion il se développerait des leucocytolysines très actives, mais dont le temps d'activité serait limité, car l'action leucocytolitique cesse, si on accepte cette théorie, au bout de trente à soixante minutes, soit par épuisement, soit par production d'antileucocytolysines, dont l'action serait elle-même bien fugace puisque, au repas suivant, elle n'entraverait en rien l'activité des nouvelles leucocytolysines venant de prendre naissance. L'organisme s'immuniserait quatre à huit fois par jour contre ses leucocytolysines, et cela pour un moment seulement.

Pour toutes ces raisons, nous ne pensons pas devoir adopter cette conception.

Une autre théorie explicative de la phase leucopénique est serait limité, car l'action leucocytolytique cesse, si on accepte celle de la migration leucocytaire. Les globules blanc ne seraient pas détruits, mais ils quitteraient les vaisseaux de la périphérie pour s'accumuler dans les organes profonds. Il n'y aurait pas leucopénie vraie, mais leucopénie apparente; les leucocytes res-

teraient aussi nombreux, mais ils se répartiraient d'une manière différente.

Nous envisagerons cette théorie d'une façon toute particulière dans les chapitres qui vont suivre.

CHAPITRE III

THÉORIE DE LA MIGRATION LEUCOCYTAIRE

Après avoir examiné ces diverses théories sur la leucopénie d'origine digestive, nous avons accepté les suggestions que nous a fournies à cet égard M. Dorlencourt, et nous avons été conduit à admettre que la leucopénie digestive doit être, en réalité, une fausse leucopénie : c'est, à notre sens, l'idée qu'il faut s'en faire. Nous exposerons la théorie explicative de l'hypoleucocytose digestive, telle que nous la concevons.

Au cours de tout travail, il importe de posséder une idée directrice, même hypothétique et il est indispensable, pour expliquer et même susciter les recherches nécessaires, de se faire une représentation objective des phénomènes étudiés. La représentation que nous nous sommes faite du phénomène des variations leucocytaires d'origine digestive dans sa phase leucopénique, expliquera les recherches que nous avons été conduit à effectuer.

Lorsqu'on donne à un enfant de moins de un an un biberon de lait constituant la ration normale pour son âge, si on a eu le soin auparavant d'effectuer une numération leucocytaire et l'établissement de la formule leucocytaire et si on refait le même examen, de cinq en cinq minutes après le repas, on voit se développer la leucopénie. Dans les conditions d'expérience que nous venons de poser, elle ne manque jamais, et, vingt minutes après le *repas*, elle atteint son maximum. La leucopénie s'accompagne d'inversion, c'est-à-dire que les mononucléaires deviennent plus nombreux que les polynucléaires, tandis que normalement ce sont les polynucléaires qui sont plus nombreux. Chez le nourrisson, cette modification est moins

nette, la formule présentant déjà à l'état normal une forte proportion d'éléments mononucléaires.

Un des caractères biologiques importants des organismes unicellulaires, c'est la faculté qu'ils ont d'être attirés de façon élective par certaines substances, et, au contraire, d'être repoussés par d'autres. On nomme cette propriété chimiotropisme ou chimiotactisme. Lorsque la substance attire les organismes unicellulaires, on dit qu'elle exerce à leur égard une action chimiotactique positive; dans le cas contraire, l'action chimiotactique est négative; enfin elle peut être indifférente. Tous les degrés existent : certains corps exercent une action forte, d'autres faible; enfin les organismes unicellulaires divers réagissent diversement aux mêmes substances. On a pu mesurer le pouvoir chimiotactique.

Les leucocytes peuvent être considérés comme des organites libres unicellulaires et, comme eux, ils subissent les actions chimiotactiques que peuvent apporter avec elles les diverses substances introduites dans l'organisme. On connaît des corps exerçant un chimiotactisme positif ou négatif sur les leucocytes, tels que les organismes microbiens, les toxines microbiennes par exemple.

Nous appuyant sur ces considérations biologiques, essayons de nous représenter les phénomènes qui déterminent l'apparition de la leucopénie digestive.

Aussitôt le repas ingéré, on peut admettre qu'il passe au travers de la muqueuse digestive des substances exerçant sur les leucocytes un chimiotactisme positif actif; il en résulte un appel considérable de tous les leucocytes de l'organisme vers les territoires où cette substance active se trouve à son degré de concentration le plus élevé, c'est-à-dire dans la paroi des parties supérieures du tube digestif, dans les capillaires sanguins et lymphatiques en rapport avec cette paroi. Cet appel leucocytaire vers un territoire particulier de l'organisme crée une pénurie de leucocytes dans les autres territoires et l'expérimentateur qui examine le sang périphérique constate une diminution de ces éléments. Il ne s'agit pas d'une leucopénie vraie, mais d'une fausse leucopénie par changement dans la répartition des globules blancs. Cette action chimiotactique s'exerce au maximum sur les leucocytes polynucléaires : ce sont eux

qui disparaissent les premiers et en plus grande proportion du sang périphérique, ce qui explique l'inversion de la formule.

Si les choses se passent bien de la manière que nous venons de dire, on doit pouvoir déterminer les corps à pouvoir chimiotactique positif qui attirent les leucocytes vers l'intestin et conditionnent de ce fait la leucopénie. C'est en effet ce qui peut être fait, et, corollairement, on trouve dans ce fait une preuve même de l'exactitude de cette conception.

C'est ainsi que l'iode, dont le pouvoir chimiotactique positif sur les leucocytes est intense, possède au plus haut point, ainsi que l'ont montré MM. Dorlencourt, Banu et Paychère, le pouvoir de provoquer de la leucopénie en ingestion; nous y reviendrons ultérieurement. Parmi les substances alimentaires, les albuminoïdes surtout possèdent ce pouvoir; à la vérité elles ne sont pas les seules : les sucres, les graisses sont actifs, mais leur pouvoir est très faible et même pratiquement négligeable aux doses où ils sont habituellement ingérés. Quant aux substances albuminoïdes, on peut se demander lesquelles sont plus théoriquement elles sont, avant absorption, complètement désintégrées par la digestion, que c'est leur produit de désintégration avancée qui provoque surtout la leucopénie. Or, nous verrons qu'il n'en est pas ainsi, et que, dans les produits de désintégration des albuminoïdes, ceux qui ont la plus petite molécule et se rapprochent, par conséquent, des acides aminés, ne produisent pas de leucopénie, tandis que les corps albuminoïdes à grosse molécule, peu désintégrés, la provoquent au plus haut degré.

CHAPITRE IV

ETUDE EXPÉRIMENTALE DE LA LEUCOPÉNIE PROVOQUÉE PAR L'INGESTION DE SUBSTANCES A CHIMIOTACTISME OU NÉGATIF

Nous nous sommes proposé d'étudier expérimentalement deux points particuliers, directement liés à la théorie chimiotactique de la leucopénie.

1° Nous avons tenté d'apporter une contribution à l'étude des leucopénies créées par l'ingestion de substances à chimiotactisme positif, après avoir vérifié certains faits relatifs à cette question.

2° Dans les cas de leucopénie d'origine alimentaire, nous nous sommes efforcé de déterminer le rôle respectif des produits de désingrégation plus ou moins avancée de la molécule albuminoïde sur ce phénomène.

Nous rapporterons l'ensemble des recherches effectuées dans ces deux ordres d'idée.

Nous avons, en quelques mots, dans un chapitre précédent, rappelé en quoi consiste le phénomène du chimiotactisme. Les cellules libres de l'organisme, de même que les êtres unicellulaires vivant en milieu aquatique, présentent une sensibilité toute particulière à l'égard des substances, dissoutes dans le milieu où ils se meuvent, qui peuvent les attirer, les repousser ou leur être indifférentes.

Un corps chimique exerce un pouvoir chimiotactique positif ou négatif d'autant plus grand qu'il détermine une attirance ou une répulsion plus grande pour une dose plus petite. On peut donc, en se servant de ce critère comme moyen d'appréciation, classer les substances chimiotactiques dans l'ordre de leur plus ou moins grande activité.

La technique la plus généralement utilisée pour apprécier, sur l'organisme animal, le pouvoir chimiotactique positif sur les leucocytes, est la suivante :

Un tube capillaire particulièrement fin est rempli de la solution à examiner et placé, par l'orifice d'une petite incision cutanée dans le tissu cellulaire ou dans le péritoine. Un point de suture ferme l'orifice d'entrée. Du fait de la capillarité du tube, le liquide en diffuse très lentement, mais en quantité suffisante pour manifester son action chimiotactique. Les leucocytes affluent vers le tube et même pénètrent à son intérieur. On retire le tube après 24 heures, et le nombre des leucocytes qu'il contient, comparé à la dose de la substance active, mesure le pouvoir chimiotactique. Ces recherches, avons-nous dit, ont permis d'apprécier le pouvoir chimiotactique des corps les plus divers et c'est ainsi qu'un pouvoir positif très intense a été reconnu à l'iode, l'essence de térébenthine, l'oxygène, certains produits microbiens. Au contraire, l'acide lactique, certaines toxines microbiennes exercent un pouvoir négatif.

Nous avons tenté de vérifier l'exactitude de la conception chimiotactique de la leucopénie en essayant de déterminer de l'hypoleucocytose par l'ingestion de certaines de ces substances à pouvoir chimiotactique positif actif.

Des recherches avaient, à la vérité, déjà été effectuées sur ce sujet, et c'est ainsi que MM. Dorlencourt, Banu et Paychère avaient fait les mêmes expériences avec l'iode.

Ces auteurs ont fait les constatations suivantes. Si à un nourrisson normal, dont on a établi au préalable une numération leucocytaire, ont fait ingérer VII gouttes de liquide de Gram (1), on constate presque aussitôt après cette ingestion, des variations leucocytaires importantes et principalement une leucopénie des plus accusées. Le taux des leucocytes baisse le plus souvent de 4.000, 6.000 et même 7.000 éléments. En même temps, il y a inversion de la formule, avec exagération de la mononucléose. Après cette phase, il se produit un temps d'hyperleucocytose secondaire, survenant plus ou moins tardivement et qui, d'après les auteurs précités n'est pas inférieure à 3, 4 ou 5.000 éléments.

Ainsi donc, si on compare ces résultats avec ceux observés

(1) Eau. 300.
Iode métallique. 2 gr.
KI 2 gr.

au cours de la leucocytose digestive, on constate qu'ils sont exactement superposables : l'ingestion d'iode détermine des variations leucocytaires identiques à celles que produit l'ingestion d'une substance albuminoïde.

Il est particulièrement intéressant de remarquer que la dose d'iode capable de provoquer ces variations leucocytaires importantes correspond à VII gouttes de liquide de Gram, ce qui représente : 0 gr. 0012 d'iode métallique, plus 0 gr. 0016 d'iode combiné à l'état d'iodure, c'est-à-dire 0 gr. 0028 d'iode total. C'est une dose particulièrement minime, et cependant elle peut encore être abaissée. C'est ainsi que les auteurs ont pu obtenir une leucopénie appréciable avec des doses d'iode variant entre 0 gr. 0004 et 0 gr. 0008. Ceci représente, pour un nourrisson moyen de 5 kilos, 8 centièmes à 16 centièmes de milligramme par kilo. Or, ces doses infiniment petites, presque homéopathiques, se montrent capables, par leur présence dans le tube digestif, de déterminer de la leucopénie.

Nous avons répété ces expériences, autant dans un but de vérification que pour essayer de pénétrer plus avant dans les détails de cette étude.

Nous avons, dans une première série de recherches, répété les expériences effectuées chez le nourrisson par MM. Dorlen-court, Banu et Paychère. Nous avons obtenu mêmes résultats que les auteurs.

Une seconde série d'expériences a été faite sur l'animal, le chien en particulier, et a porté sur quatre animaux.

Les animaux, à jeun depuis 8 heures, après une numération préalable des globules blancs et l'établissement de la formule leucocytaire, ont ingéré, sous forme de liqueur de Gram, une dose d'iode correspondante aux doses limites actives trouvées par les auteurs précités, c'est-à-dire de 0 gr. 00008 à pour 0 gr. 000016 par kilo. On a toujours enregistré, sauf pour quelques cas particuliers, sur lesquels nous fournirons des détails, une leucopénie oscillant le plus généralement entre 1.000 et 3.000 éléments. Pour les cas où les doses limites les plus minimales furent employées, la leucopénie n'est pas toujours survenue. La dose était vraiment trop minime pour provoquer une hypoleucocytose appréciable.

Chez le même animal, on a pu observer des différences mar-

quées entre deux expériences successives. C'est ainsi qu'un chien, susceptible, pour une minime dose d'iode, de présenter une leucopénie relativement considérable, 3, 4, 5.000 éléments, le lendemain, pour des conditions d'expérience identiques, peut ne faire qu'une réaction faible, quoique positive, de 1.200, 1.300 éléments. Ce fait, intéressant à signaler, montre que de multiples facteurs sont susceptibles d'intervenir pour modifier la réaction; on s'explique dès lors la variabilité qui s'observe dans le cas de la leucocytose digestive, phénomène plus complexe, puisque déterminé par l'ingestion de substances qui ne constituent pas un réactif simple, toujours identique à lui-même, comme l'iode.

Nous avons, avec l'essence de térébenthine utilisée comme substance chimiotactique positive, fait des expériences de même ordre.

La plupart de nos recherches ont été faites sur le nourrisson. En tout, nous fîmes 15 expérimentations, en faisant varier les doses de térébenthine ingérées.

Voici ci-contre le prototype d'une expérience de ce genre :

Nourrisson masculin, 8 kilos, bien portant. — Jeûne préalable de 12 heures.

Nombre des leucocytes avant l'ingestion : 11.400.

Ingestion. — Eau, 50 grammes.

Saccharose, 5 grammes (1).

Essence de térébenthine, V gouttes.

(Compte-gouttes normal.)

20 minutes après ingestion.....	10.100
30 — — — — —	9.800
40 — — — — —	9.200
60 — — — — —	10.600
80 — — — — —	11.950
120 — — — — —	11.200

Si on observe le tableau qui précède, on remarque que l'essence de térébenthine, ingérée à la dose de V gouttes, déter-

(1) Des expériences préliminaires ont montré que le saccharose à cette dose n'a pas d'action sur le taux leucocytaire.

mine, tout comme l'iode, l'apparition d'une phase leucopénique; mais plusieurs caractères la distinguent de celle qui survient à la suite de l'ingestion d'iode : elle est moins importante, survient de façon moins précoce, son maximum a lieu, en effet, environ 40 minutes après l'ingestion, alors qu'avec l'iode, il était atteint au bout de 20 minutes, ce qui s'explique par le fait que cette substance s'absorbe moins vite et moins complètement.

D'autre part, aux doses restreintes que nous avons tenu à ne pas dépasser, en ingestion chez de tout jeunes enfants, ce n'est que dans de très rares cas, trois fois sur 14 expérimentations, que nous avons vu apparaître tardivement une phase d'hyperleucocytose. Ceci est très différent de ce qu'on obtient avec l'iode; on pourrait penser que ce défaut d'hyperleucocytose est dû à des doses trop faibles; cependant, avec l'iode, les doses trop faibles pour provoquer de la leucopénie provoquent une hyperleucocytose précoce.

Ainsi, l'essence de térébenthine, substance à pouvoir chimiotactique positif très intense, fait bien connu, utilisé dans la formation des abcès de fixation, exerce sur l'apparition de la leucopénie une action moins puissante que l'iode : cela peut être dû à ce que son action chimiotactique est moindre, mais aussi à des conditions relatives à son absorption.

On pourrait faire entrer dans ce même cadre expérimental les expériences, que nous avons poursuivies et que nous exposerons plus loin, sur l'ingestion de peptone. En effet, la peptone exerce un chimiotropisme positif considérable, et ainsi qu'on le verra, produit, comme nous le supposons, de ce fait, une leucopénie importante, par son ingestion.

Nous avons tenu à effectuer une expérience de même ordre en utilisant une substance dont le pouvoir chimiotactique négatif a été reconnu. On est assez limité dans le choix de ces corps susceptibles d'être donnés en ingestion à des nourrissons, car ils sont souvent toxiques. Nous avons choisi l'acide lactique. Il a été donné à une dose relativement élevée : 1 gramme d'acide lactique dans 50 grammes d'eau, ce qui constitue une solution à deux pour cent. Cette expérience a été renouvelée cinq fois sur des nourrissons différents. Les variations leucocytaires observées ont été de l'ordre de celles qui se produisent spontanément, en dehors de la digestion. Dans aucun cas il n'y eut

de leucopénie, ni d'hyperleucocytose. Ce fait est tout particulièrement intéressant à enregistrer.

Tels sont les résultats expérimentaux auxquels ont abouti notre première série de recherches.

Ils comportent plusieurs conclusions intéressantes, d'ailleurs énoncées déjà pour la plupart au cours de cet exposé. Envisageons les rapidement.

Si la leucopénie digestive, qu'on constate dans le sang périphérique, est conditionnée par un appel des leucocytes vers le tube digestif, et que cet appel soit déterminé par la présence, dans la muqueuse ou dans les vaisseaux absorbants, d'un point comparable, en faisant ingérer à un sujet des substances, pour lesquelles ses leucocytes ont une affinité de même ordre. Cette vue, purement théorique, s'est trouvée vérifiée et toutes les expériences ont montré que l'introduction, dans les voies digestives, d'un corps à chimiotactisme positif, est capable de déterminer de la leucopénie.

CHAPITRE V

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LE RÔLE RESPECTIF DES SUBSTANCES ALBUMINOÏDES ET DE LEURS PRODUITS DE DÉSINTÉGRATION DANS LA PRODUCTION DE LA LEUCOPÉNIE DIGESTIVE.

Dans cette partie de nos recherches, nous nous sommes proposé de pénétrer dans le mécanisme intime de la leucopénie d'origine alimentaire. C'est une question très vaste, qui nécessiterait de nombreuses recherches. Nous nous sommes limité, ainsi que nous l'avons dit, à essayer de déterminer l'action à cet égard des albuminoïdes et de leurs divers produits de désintégration.

Pour réaliser un tel programme et conduire cette expérimentation avec toute la méthode nécessaire, il aurait pu paraître utile de faire l'étude de la leucopénie en employant successivement, pour la provoquer, la substance albuminoïde elle-même et successivement ses produits de désintégration de plus en plus avancés jusqu'au stade ultime des acides animés. Nous verrons, qu'en réalité, une telle division de cette étude n'était pas utile pour apporter des conclusions intéressantes.

Il était inutile de reprendre l'étude de l'action par ingestion de la molécule albuminoïde complète. Nombre d'auteurs l'ont faite et on connaît les résultats auxquels ils sont arrivés.

En ce qui concerne les produits de désintégration, nous les avons, par dialyse, en opérant sur des peptones séparées en deux catégories, l'une contenant les produits à grosse molécule, l'autre les produits à molécule plus petite. L'expérience a montré que ce procédé de séparation suffisait pour l'étude que nous désirions réaliser.

Nous avons utilisé comme réactif physiologique, d'une part

l'enfant du premier âge, d'autre part le chien. Nos expériences ont porté sur les points suivants :

1° Action de la peptone en ingestion sur la production de la leucopénie;

2° Action des substances indialysables contenues dans la peptone;

3° Action des substances dialysables.

I. — *Peptone en ingestion.* — Nous avons utilisé pour l'ensemble des expériences que nous avons faites, la peptone de Chapoteaut, nous servant du même stock au cours de toute l'expérimentation.

La peptone a été donnée aux sujets en expérience, préalablement soumis à quelques heures de jeûne, en solution dans une petite quantité d'eau, de 30 à 60 grammes. L'enfant, même très jeune, accepte cette boisson. Les expériences sur le chien ont été réalisées en introduisant directement la solution dans l'estomac au moyen de la sonde œsophagienne. Les numérations leucocytaires ont été faites comme habituellement : une numération préalable, puis, après l'ingestion, plusieurs numérations de vingt minutes en vingt minutes.

A. — *Nourrissons et enfants du premier âge.* — La dose de peptone donnée à ingérer a varié de 0 gr. 10 à 1 gramme, la dose la plus souvent utilisée étant 0 gr. 30, soit environ 0 gr. 05 par kilo.

On observe des réactions variables suivant la dose employée. Chez les très jeunes enfants, de trois semaines à trois mois, pour les doses faibles, inférieures à 0 gr. 05 par kilo, on n'observe pas de phase de leucopénie. Avec des doses supérieures, la leucopénie apparaît d'une façon constante; son importance varie essentiellement avec les sujets et avec les doses, les doses élevées provoquant une hypoleucocytose intense qui débute très rapidement après l'ingestion.

Chez les enfants plus âgés, la dose limite est plus élevée, aux environs de 0 gr. 10 par kilo pour les enfants de 18 mois à 2 ans.

Ces doses représentent celles qui sont le plus communément

efficaces, car elles sont très variables d'un sujet à l'autre, et, en général, plus les enfants sont jeunes, plus elles sont variables.

Lorsque la dose de peptone est insuffisante pour provoquer la leucopénie, on observe d'emblée une phase d'hyperleucocytose plus ou moins accusée : elle survient beaucoup plus rapidement que lorsque la leucopénie initiale existe. Quelques chiffres illustreront ces explications :

Louis R..., 1 mois, 3 kg 400.

Peptone	Leucocytose à jeun	20 minutes	40 minutes	60 minutes
0 gr. 10	12.200	13.600	15.000	13.800
0 gr. 20	11.800	7.000	9.200	13.500

Marcelle, 16 mois, 12 kilos.

Peptone	Leucocytose à jeun	20 minutes	40 minutes	60 minutes
0 gr. 30	3.400	6.400	7.200	4.000
1 gr. 20	3.200	2.100	4.500	3.800

Ainsi donc l'ingestion de peptone détermine des réactions leucocytaires, chez les enfants du premier âge, qui sont en tout point comparables à celles qui surviennent après l'ingestion d'un repas lacté : même apparition des phases caractéristiques, même mode d'évolution, mêmes rapports entre les doses et les variations leucocytaires observées.

B. — *Chiens*. — Nous avons répété les mêmes expériences sur un certain nombre de chiens. Nous avons obtenu des résultats tout à fait comparables sauf que, dans ce cas, la dose limite de peptone nécessaire pour faire apparaître la leucopénie est plus élevée et, en général, supérieure à 0 gr. 10 par kilo.

II. — *Recherches sur l'action des dialysats peptoniques.* —

Nous avons soumis une quantité importante de peptone à la dialyse en présence d'une substance antiseptique : nous avons utilisé le fluorure de sodium, antiseptique efficace et qui présente l'avantage de pouvoir être facilement éliminé. Cette dialyse a été prolongée pendant une dizaine de jours. Après ce temps, nous avons éliminé par précipitation par la Cl^2 le fluorure de sodium; puis nous avons concentré et desséché, de façon à les obtenir sous forme de poudre, les deux portions séparées par la dialyse. Le chlorure de sodium, qu'elles contenaient du fait de la précipitation du fluorure de sodium par le chlorure de calcium, a été dosé et nous en avons tenu compte dans les pesées que nous avons effectuées ultérieurement.

A. — *Portion indialysable.* — Cette portion représente les corps à grosse molécule, les moins désintégrés du complexe qu'est la peptone.

Nous avons réalisé comme précédemment exactement les mêmes types d'expériences sur l'enfant et sur l'animal, et les résultats obtenus sont particulièrement intéressants.

Voici, condensés sous forme de tableaux, quelques-uns de ces résultats choisis parmi les plus typiques.

Henri Ch., 1 mois 1/2, 3 kilos.

Peptone	Grammes	Leucocytose à jeun	20 minutes
Non dialysée. . .	0.10	9.800	12.200
Indialysable . . .	0.08	9.300	6.800

Chien V, 2 kg 600.

Peptone	Grammes	Leucocytose à jeun	20 minutes	40 minutes
Non dialysée .	0.30	7.200	10.600	11.100
Indialysable .	0.26	7.400	7.000	5.000

Ces résultats établissent un fait capital. La portion indialysable de la peptone possède la faculté de déterminer la leucopénie à une dose infiniment plus faible que la peptone brute.

B. — *Portion dialysée.* — Cette portion représente les produits à petite molécule, elle correspond aux produits de la digestion qui ont subi une désintégration avancée et qui doivent passer normalement au travers de la muqueuse intestinale.

Nous avons, encore une fois, répété avec cette peptone, les expériences précédentes sur les enfants et sur les chiens.

Voici quelques-uns des résultats obtenus :

Marcelle, 16 mois, 12 kilos.

Peptone	Grammes	Leucocytose à jeun	20 minutes	40 minutes
Non dialysée.	1.20	3.200	2.100	4.500
Dialysée . . .	1.77	3.800	5.000	4.900

Chien II, 5 kg 300.

Peptone	Grammes	Leucocytose à jeun	20 minutes	40 minutes
Non dialysée.	1. »	6.600	4.200	5.000
Dialysée . . .	1.77	7.000	6.800	9.200

Ainsi donc, ces résultats montrent que, contrairement à la peptone indialysable, la peptone dialysée possède sur l'apparition de la leucopénie une action extrêmement faible, ou même nulle. Une quantité de cette peptone, bien supérieure à la dose de peptone brute, nécessaire pour provoquer la leucopénie, ne détermine pas d'hypoleucocytose appréciable.

Ces résultats ont été vérifiés un grand nombre de fois.

Un fait intéressant, mais à l'étude duquel nous n'avons pas eu suffisamment de temps à consacrer, c'est qu'il semble exister dans la peptone, et par conséquent dans les substances

alimentaires, des corps provoquant spécialement la leucopénie, et d'autre l'hyperleucocytose. On conçoit toute l'importance de cette constatation.

Ces diverses expériences établissent, semble-t-il, de manière irréfutable, que ce sont les matières albuminoïdes, ou les produits de la digestion encore très proches, par la complexité de leur molécule, de ces matières, qui déterminent la leucopénie digestive. Au contraire, les produits de désintégration plus complète n'ont pas d'action sur ce phénomène. A mesure qu'elles seraient digérées, les albumines perdraient donc peu à peu leur faculté de propoquer la leucopénie.

Nous ne saurions, dans ce chapitre particulièrement réservé à l'exposé de nos expériences, envisager toutes les considérations que suggèrent l'ensemble des résultats obtenus au cours de ces diverses recherches. Nous dirons, dans un chapitre suivant quelle idée on peut se faire du mécanisme, et peut-être de la signification de la leucopénie d'origine digestive.

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les considérations générales que nous développerons ne sauraient s'appliquer qu'au cas particulier de la première enfance. En effet les conclusions, sur lesquelles elles s'appuieront, provenant de nos résultats, les faits expérimentaux que nous avons collationnés dans les travaux antérieurs, ne se rapportent qu'à ce cas particulier.

Lorsqu'un nourrisson prend, au sein ou au biberon, un repas de lait correspondant comme quantité à la ration normale pour son âge et son poids, il présente, avons-nous dit, aussitôt après la fin de l'ingestion, une phase de leucopénie qui ne manque jamais. L'un des caractères essentiels de cette leucopénie, c'est son début quasi instantané après le repas, certainement avant qu'il ait pu, au moindre degré, s'effectuer un début de digestion. Ce fait, et ceci est particulièrement intéressant, cadre de la façon la plus absolue avec les données expérimentales personnelles que nous avons rapportées. Ce sont les grosses molécules, et non pas les produits avancés de la digestion qui créent la leucopénie.

On est donc conduit à affirmer que ce doivent être les albumines en nature qui passent au travers de la muqueuse intestinale pour créer l'appel des leucocytes. Cet appel leucocytaire vers le tube digestif semble lié au pouvoir chimiotactique positif des albumines. Nous avons vu, par l'action de l'iode et de l'essence de térébenthine, que les corps à chimiotactisme puissants, sont capables, en ingestion, de déterminer une leucopénie immédiate.

D'autre part, la leucopénie survenant chez le nourrisson le

plus normal, à l'occasion du repas lacté le plus normal, on doit donc admettre que ce phénomène est physiologique. Le passage des albumines en nature au travers de la muqueuse intestinale constituerait donc lui-même un phénomène normal.

Mais envisageons la question dans quelques-uns de ses détails. Il est un fait, observé par tous les auteurs, c'est que, si on abaisse progressivement les quantités de lait données à un nourrisson, il survient un moment où la dose semble être trop minime pour déterminer l'apparition de la leucopénie. Ce fait suffit à s'expliquer de lui-même. Mais un point intéressant est que cette dose minima est très variable avec les sujets.

Quelle signification y a-t-il lieu d'y attacher?

Une seule explication, à notre sens, se trouve être satisfaisante: c'est que, chez certains enfants, la muqueuse intestinale qui, théoriquement, sinon normalement, devrait être une barrière infranchissable aux substances alimentaires non digérées, doit présenter en réalité une perméabilité aux albumines plus ou moins grande.

Chez certains sujets, la barrière est peu perméable: il leur faudra une dose relativement importante de substances albuminoïdes pour que se constate chez eux de la leucopénie. Au contraire, chez d'autres, la barrière est faible et laisse passer facilement des molécules non désintégrées: chez eux la leucopénie apparaîtra pour de petites doses. En dehors des données expérimentales que nous avons rapportées, on trouve des données d'observation qui confirment cette conception.

On a observé que plus l'enfant était jeune, moins la dose de lait, nécessaire pour provoquer la leucopénie, était grande: ce fait trouve une explication dans ce que la muqueuse intestinale de l'enfant nouveau-né n'a pas encore atteint son degré de perfection. La pathologie offre des exemples de même ordre: Dorlencourt, Banu et Paychère ont montré, par exemple, que, dans le diarrhées communes des enfants, la leucopénie faisait souvent défaut; au contraire, dans le choléra infantile, où la muqueuse intestinale a subi les atteintes pathologiques les plus graves, l'hypoleucocytose s'observe pour des doses minimales de lait.

Ainsi donc, il résulte de cette étude consacrée à la leucocytose digestive dans la première enfance, et plus particulière-

ment à la recherche des causes qui déterminent la phase initiale, leucopénique, de ce phénomène, que la leucopénie constitue, chez le nourrisson, un phénomène normal.

On ne saurait, dans ce cas, l'interpréter comme la signature d'un état d'insuffisance hépatique, car on ne saurait admettre que tous les nourrissons présentent un foie déficient.

Ce qui est vrai, croyons-nous, c'est que, quand un sujet, qui n'est plus un très jeune enfant, présente une leucopénie très marquée pour une dose de substances albuminoïdes particulièrement minime, ce phénomène est dû à ce que sa muqueuse intestinale se laisse facilement traverser par des albumines non désintégrées, ceci signifiant altération anatomique ou insuffisance fonctionnelle.

Pour le reste, nous ne saurions poser d'autres conclusions.

Telles sont l'ensemble des considérations auxquelles ont pu nous conduire l'ensemble de ces recherches.

CONCLUSIONS

Chez le nourrisson, l'ingestion d'un repas de lait normal, qu'il s'agisse de lait de femme ou de lait de vache, est suivie de modifications de la leucocytose caractérisées essentiellement par une phase de leucopénie suivie d'une phase d'hyperleucocytose.

La phase de leucopénie peut faire défaut après l'ingestion d'une quantité minime de lait, mais, pour un repas normal, elle ne manque jamais. Elle apparaît donc comme un phénomène physiologique.

Elle ne semble pas être due à une destruction des leucocytes, mais à leur répartition intégrale dans le système sanguin, cette répartition étant déterminée par une action chimiotactique positive exercée sur les globules blancs par certaines substances alimentaires, et les attirant dans la région du tube digestif.

L'exactitude de cette conception semble prouvée par la leucopénie considérable provoquée par l'ingestion de doses infinitésimales de substances exerçant sur les leucocytes un pouvoir chimiotactique intense, telles que l'iode.

La leucopénie digestive proprement dite est produite principalement par les substances albuminoïdes.

Elle est vraisemblablement provoquée par les albumines alimentaires peu ou pas désintégrées par la digestion. Les produits de décomposition plus avancée, à petite molécule, semblent ne pas la provoquer.

Ceci explique qu'elle survienne de suite après l'ingestion des aliments, alors que l'acte digestif n'a pu encore être qu'ébauché.

Chez l'enfant du premier âge, l'absorption des albumines non désintégrées, par la muqueuse intestinale, paraît donc, dans une certaine mesure, être un phénomène normal, s'effec-

tuant d'une manière d'autant plus active que l'enfant serait plus jeune: fait vraisemblablement dû au développement encore imparfait de l'épithélium intestinal.

Lorsqu'on constate une leucopénie particulièrement intense pour l'ingestion de doses relativement minimales d'albumine, il est permis de supposer que ce fait est en relation avec un certain état d'insuffisance de la barrière que doit constituer normalement la muqueuse intestinale vis-à-vis des substances incomplètement digérées.

VU

LE DOYEN :

ROGER

VU

et PERMIS d'IMPRIMER

LE RECTEUR

DE L'ACADÉMIE DE PARIS :

V. APPEL

BIBLIOGRAPHIE

ALBERTONI. — Über die Peptone (*Centralblatte für mediz. Wissenschaft*, 1880, N° 32.)

AURICCHIO (L.). — Sulla leucocitosi digestiva nei lattanti sani e nei lattanti affetti da disturbi della nutrizione. (*La Pediatria*, fasc. 23, vol. 28. 1920.)

AURICCHIO (L.). — La razione leucocitaria digestiva nel neonato. (Naples, août 1921.)

AUBERTIN (E.). — Les procédés de recherche de l'insuffisance hépatique. Leur valeur. Leur interprétation. (*Gaz. des Hôpitaux*, 13 mai 1922.)

BARD. — Mécanisme et signification de la leucocytose digestive. (*Sic. de Biol.*, 636. LIX. 1905.)

BEZANÇON et LABBÉ. — Traité d'hématologie.

BLECHMANN (G.). — Hémoclasie et colloïdoclasie. (*Concours médic.*, 24 juillet 1921.)

BRODIN et SAINT-GIRONS. — La leucocytose digestive (*C. R. Soc. Biol.*, 1918.)

BRUCE. — On the disappearance of the leucocytes from the blood after injections of peptone. (*Proceedings of Royal Society*. IV, 295-299.)

CARONIA et AURICCHIO. — Sur la genèse de la leucocytose digestive chez le nourrisson. (*La Pediatria*. Naples, p. 24. Déc. 1920.)

CLISSE. — Influence des bains chlorurés sodiques sur la leucocytose. (*C. R. Biol.*, 31 mai 1902.)

CONDAT (M^{re} M.). — Leucocytolyse et fragilité leucocytaire. (Thèse, Paris 1916.)

DELEZENNE. — Action leucocytaire des agents anticoagulants du groupe des propeptones. (*Archives de Physiol.*, 1898, p. 508.)

DASTRE (V.-Henri) et STODEL. — De la prétendue leucolyse propeptonique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, p. 1397.)

DORLENCOURT (H.) et G. BANU. — La leucocytose digestive chez le nourrisson normal. (*Soc. de Pédiatrie*, juillet 1919.)

DORLENCOURT (H.) et G. BANU. — La leucocytose digestive au cours des diarrhées communes de la première enfance. (*C. R. Biol.*, 5 mars 1921.)

DORLENCOURT et BANU. — Considérations sur la leucocytose digestive chez le nourrisson. (*Soc. de Pédiatrie*, 19 avril 1921.)

DORLENCOURT (H.), G. BANU et A. PAYCHÈRE. — Leucopénie et hyperleucocytose chez le nourrisson par ingestion de minimes quantités d'iode. (*C. R. Soc. Biol.*, 9 juillet 1921.)

DORLENCOURT (H.), G. BANU et A. PAYCHÈRE. — Recherches sur la leucocytose digestive chez le nourrisson. (*Paris Médical*, 13 août 1921.)

FANO. — Das Verhalten der Peptone gegen Blüt und Lymph. (*Arch. Physiologie*, 1881.)

FINKELSTEIN. — Monatschrift Kinderheil, 1908.

GALUP. — Asthme et hémoclasie digestive. (*Presse Médic.*, 1^{er} février 1922.)

GARRELON et SANTENOISE. — Modification des variations leucocytaires du choc peptonique consécutive aux modifications de l'excitabilité du système nerveux organo-végétatif. (*S. Biol.*, 19 nov. 1921.)

GILBERT et WEINBERG. — Traité du sang.

GRÈGOR (Konrad). — Recherches sur la leucocytose digestive chez les nourrissons présentant des affections du tube digestif. (Thèse, Breslau, 1897.)

KRONULITZKY. — Une série de notes sur la leucocytose digestive. (*C. R. Biol.*, juillet 1913, N° 25; octobre, N°s 30, 31, 34, 37.)

KOPACEWSKI. — Rôle des phénomènes physiques dans la production du choc anaphylactique. (*C. R. Biol.*, 31 mai 1919.)

LANGLE. — L'épreuve de l'hémoclasie digestive chez l'enfant. (Thèse, Paris 1921.)

LASSABLIÈRE et RECHET. — Influence du froid sur la leucocytose. (*S. Biol.*, 10 janv. 1914.)

LE MOINE. — Contribution à l'étude des variations de la formule leucocytaire chez l'homme normal. (Thèse, Bordeaux, 1921-22.)

LESNÉ et BINET. — Physiologie normale et pathologique du nourrisson. (Paris, 1921. Masson.)

LESNÉ et LANGLE. — La leucocytose digestive chez l'enfant. (*Soc. de Pédiatrie*, 15 mars 1921.)

MICHEL (Robert). — Contribution à l'étude de la leucocytose digestive chez l'enfant. (Thèse, Paris, 1922.)

MITCHELL (A.-G.). — Leucocyte counts during digesten in bottlefed infants. (*Journal of child dis.* 1916.)

MULLER (E.-F.), Hambourg. — Contribution à d'étude de la leucocytose digestive. (*Zeitschrift für experiment. Pathologie*. T. XXI, fasc. 1^{er}, 1920.)

MANOUKHINE (J.-J.). — Sur l'origine des leucolysines et antileucolysines. (*C. R. Soc. Biol.* 21 déc. 1902.)

MANOUKHINE (J.-J.). — La leucocytolyse digestive. (Thèse, Petrograd 1911.)

MANOUKHINE (J.-J.), FIESSINGER (Noël) et KRONNLITZKY. — Action des ferments métalliques sur les variations leucocytaires. (*Revue de Médecine*, 10 juillet 1912.)

MAURIAC (P.). — A propos de l'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'insuffisance hépatique. (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 10 juillet 1921.)

MAURIAC et CABOUAT. — Variations de la formule leucocytaire chez l'homme normal. (*Paris Médic.*, 21 mai 1921.)

MAURIAC et CABOUAT. — Méthode d'évaluation de la fragilité leucocytaire. (*C. R. Soc. Biol.*, 5 av. 1919.)

MORAT et DOYON. — Traité de physiologie.

MORO, in MARFAN. — La pratique des maladies des enfants.

MOUREAU. — Recherches expérimentales sur la fragilité leucocytaire. (Thèse, Bordeaux 1919.)

NOLF. — De la nature de l'hypoleucocytose propeptonique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1903.)

PAGNIEZ. — A propos des variations brusques de la formule leucocytaire sous l'influence d'actions nerveuses immédiates. (*C. R. Soc. Biol.*, 29 oct. 1921.)

PAGNIEZ (Ch.) et A. PLICHET. — De l'influence de la rapidité de l'ingestion dans l'épreuve de l'hémoclasie digestive. (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 24 juin 1921.)

PLAVINSKI. — Sur la leucocytose alimentaire. (Thèse Domsck 1913.)

REY. — Influence des bains froids sur la leucocytose. (Thèse Paris 1899.)

RICHET. — La réaction leucocytaire. (*Presse Médic.* 1913, p. 538.)

RICHET et HÉRICOURT. — Production de leucopénie par injection intra-veineuse de térébenthine. (*C. R. Soc. Biol.*, 2 décembre 1893.)

RIEDER. — Beitrage zur Kenntniss der Leucocytose. (Leipzig 1892.)

ROSENSTERN. — Über alimentare Leucocytose. (*Monatsch. f. Kinderheilk* 1909.)

SAMMSON LOWIT (H.). — Studien zur Physiologie und Pathologie der Bluts und der Lymph. (Iéna 1892.)

SERVANTIN, PAUZAT et MONOD. — Variations leucocytaires. (*Soc. Anatomo-chimique de Bordeaux*, 28 fév. 1921.)

SEGELLE. — Vésicatoire et leucocytose. (Thèse, Montpellier 1902.)

SCHIFF. — Leucocytose digestive de l'enfant. (*Zeitschrift für Heil-Bunde*. T. II.)

TINEL et SANTENOISE. — Variations brusques de la formule leucocytaire sous l'influence d'actions nerveuses immédiates. (*Soc. de Biol.*, 22 oct. 1921.)

WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'hémoclasie. (*Presse Médic.*, 3 avril 1920.)

WIDAL, ABRAMI et JANCOVESCO. — L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. (*Presse Médic.*, 20 déc. 1920. — *C. R. Acad. des Sciences*, 19 juillet 1920.)

WIDAL, ABRAMI et JANCOVESCO. — La crise hémoclasique par ingestion de sucre chez les diabétiques. (*Presse Médic.* 12 février 1921.)

WÉRIGO. — Production de la leucopénie par injection intra-veineuse de cultures microbiennes. (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1892.)

WERNSTEDT. — Beitrag zur Frage von der Verdaungs leukocytose. (*Nord. Med. Arkiv B.* 43, 1910.)

WRIGHT. — On the leucocytes, etc. (*Proceedings of Royal Society*, 1892.)
